

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—35059

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 103/52  
102/04

識別記号  
1 0 3

庁内整理番号  
7330—4H

④ 公開 昭和55年(1980)3月11日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑤ α-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルの製造法

② 特 願 昭53—108962

② 出 願 昭53(1978)9月5日

⑦ 発 明 者 高橋里次  
川崎市幸区鹿島田958

⑦ 発 明 者 戸井滋二

神奈川県三浦郡葉山町長柄1642  
の100

⑦ 出 願 人 味の素株式会社

東京都中央区京橋1丁目5番8  
号

明 細 書

1. 発明の名称

α-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキル  
エステルの製造法

2. 特許請求の範囲

(1) N-(1-メチル-2-低級脂肪族アシルビ  
ニル又は1-メチル-2-低級アルコキシカル  
ボニルビニル)-L-アスパラギン酸を有機溶  
媒中で脱水剤で処理した後、処理液に、L-フェ  
ニルアラニン低級アルキルエステルを反応せ  
しめ、次いで1-メチル-2-低級脂肪族アシ  
ルビニル基又は1-メチル-2-低級アルコキ  
シカルボニル基を脱離せしめることを特徴とす  
るα-L-アスパルチル-L-フェニルアラニ  
ン低級アルキルエステルの製造法。

(2) N-(1-メチル-2-低級脂肪族アシルビ  
ニル又は1-メチル-2-低級アルコキシカル  
ボニルビニル)-L-アスパラギン酸がアルカ

リ金属塩の状態で存在している特許請求の範囲  
オ1項記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

α-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン  
低級アルキルエステルは強い蔗糖様の甘味を有す  
るすぐれた新甘味剤である。

従来、この化合物の合成法として幾通りかの方  
法が提案されている。例えば、L-アスパラギン  
酸のアミノ基およびβ-カルボキシル基を保護し  
た上で、α-カルボキシル基を反応性の高いエス  
テルに変換し、これとL-フェニルアラニンメチ  
ルエステルを縮合させ、次いで、保護基を脱離さ  
せる方法がある。(オランダ特許出願公開  
オ6800870号)。この方法は工程が長く、  
副原料が多いので工業的に不利である。また、L  
-アスパラギン酸のアミノ基をカルボベンゾキシ  
基で保護した上、脱水してN-カルボベンゾキシ  
-L-アスパラギン酸無水物に変換し、これにL  
-フェニルアラニンメチルエステルを縮合させ、

次いで保護基を脱離させる方法がある。この方法には、保護基が高価であることや保護基の脱離に危険を伴う還元反応が適用されるなどの工業的な欠点を有する。或はまた、L-アスパラギン酸をL-アスパラギン酸無水物の塩酸塩に変換し、これにL-フェニルアラニンメチルエステルを縮合させる方法がある。この方法には、縮合工程における副生物を除去するための煩雑な工程を必要とする工業的な欠点がある。

本発明は上記の如き従来の方法がそれぞれもっている欠点を除去した工業的に有利な新合成法である。

従来、アミノ酸とアセチルアセトンとをアルカリ存在下で反応せしめて、N-(1-メチル-2-アセチルビニル)アミノ酸もしくはそのアルカリ金属塩を合成する方法は公知(Gerwan Pat, 1143516)であるが、L-アスパラギン酸からN-(1-メチル-2-低級脂肪族アシルビニル又は1-メチル-2-低級アルコキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸もしくはそのアル

- 3 -

カリ金属塩などの塩の形で用いてもよい。

このようなN-置換-L-アスパラギン酸を合成するには、メタノール、エタノールなどの低級アルコールにL-アスパラギン酸を、それと当量以上のアセチルアセトン、アセト酢酸メチル、アセト酢酸エチルなどのジケトン及び苛性ソーダ、苛性カリなどのアルカリとともに溶解し、この溶液を濃縮するか、またはアセトンのごとき溶解性を低下せしめる溶媒を加えることにより析出する該N-置換-L-アスパラギン酸アルカリ金属塩を分離することによつて達せられ、必要に応じて、酸によつて中和することによつて対応する遊離のN-置換-L-アスパラギン酸が取得できる。

脱水剤として用いられる化合物は、無水酢酸の如き低級脂肪酸無水物、アセチルクロリドの如きハロゲン化低級脂肪酸、三塩<sup>化</sup>、オキシ塩化<sup>化</sup>の如き<sup>化</sup>ハロゲン化物、チオニルクロリド、スルホン酸クロリドの如き硫酸ハロゲン化物、あるいは、クロルギ酸エチルの如きハロギ酸エステルなどである。

- 5 -

カリ金属塩を得た例は未だ文献上の記載に見当たらない。本発明者らは、上記方法を参考にしてL-アスパラギン酸からこれらのN-置換-L-アスパラギン酸もしくはアルカリ金属塩を取得できることを見出し、更にこれらの化合物を有機溶媒中で脱水剤で処理し、その後、L-フェニルアラニン低級アルキルエステルを反応させ、次いで反応物を酸で処理すると、 $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルが簡単に且つ好収率をもつて合成されることを発見し、本発明を完成するに至つた。

N-(1-メチル-2-低級脂肪族アシルビニル又は1-メチル-2-低級アルコキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸とは、例えばN-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸、N-(1-メチル-2-メトキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸、N-(1-メチル-2-エトキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸の如きものである。このような化合物はそのままの形で用いてもよく、アル

- 4 -

脱水剤の使用量は、N-(1-メチル-2-低級脂肪族アシルビニル又は1-メチル-2-低級アルコキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸のカルボキシル残基の半分を、酸無水物または酸ハロゲン化物に変換できる量があればよい。例えば、低級脂肪酸無水物、低級脂肪酸ハロゲン化物、硫酸ハロゲン化物、<sup>ハロ</sup>ギ酸エステルなどは当該N-置換-L-アスパラギン酸に対して当モルあればよいし、また<sup>ハロ</sup>ハロゲン化物では、ハロゲンの数では除したモル数でよい。過剰に使用しても目的物は合成されるが、副生物が多くなり、望ましくない。

脱水剤処理を行う時に使用する有機溶媒は酢酸エチルなどのエステル類、トルエンなどの炭化水素類、エチレンジクロリドなどの塩素化炭化水素類の如く、脱水剤と反応しないものであればよい。脱水剤処理温度は-20°~50°位で、特に-10°~20°が望ましい。-20°以下では反応速度が低下し、また50°以上では副反応が起こり易い。脱水剤処理時間は、温度が高い場合は短かく、

- 6 -

低い場合は長くなるが、 $-10^{\circ}\sim 20^{\circ}$ で行う場合、1～5時間で充分である。

酢酸などの低級カルボン酸類が有機溶媒に混在するときは、好結果をもたらす。即ち、脱水剤処理の効率が向上し、着色などの副反応も阻止される。更に後述の如く、脱水剤処理液にL-フェニルアラニン低級アルキルエステルを反応せしめ、次いで、酸と接触せしめるとき、目的物たる $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルの生成率が大きく向上する。

脱水剤処理液にL-フェニルアラニン低級アルキルエステルを反応させるには、L-フェニルアラニン低級アルキルエステルを脱水剤処理に使用されるような溶媒に溶解した溶液を加えることによつて行われる。反応温度、特に留意しないでよいが、室温( $20^{\circ}$ )付近が適当である。反応時間は反応速度が大きいので、1～2時間行えば充分である。L-フェニルアラニン低級アルキルエステルの量は、使用したN-(1-メチル-2-低級脂族アシルビニル又は1-メチル-2-低級

- 7 -

L-フェニルアラニン低級アルキルエステルが $\beta$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルよりも優先的に合成され、工業技術的に大きな価値がある。

$\alpha$ -および $\beta$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルの相互分離は公知の方法によつて行われる。例えば、L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの場合、 $\alpha$ -および $\beta$ -体の混合物を適当濃度に希塩酸に溶解すると、 $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩2水和物の結晶が優先的に析出し、これを分離することにより、効率的に目的物を分離することができる。更に、 $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩2水和物を適当濃度に溶解し、アルカリによつてpH調節を行えば、 $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルが容易に晶析し、これを分離することによつて、目的物の収率良く且つ高純度で取得できる。

以上明らかにしたように、本発明方法は工程が

- 9 -

アルコキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸の当モル以上2倍モル以下が適当である。

L-フェニルアラニン低級アルキルエステル反応液を酸を含む水溶液に接触させると、生成した $\alpha$ および $\beta$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルは水溶液に移行し、有機溶媒反応液から分離される。酸を含む水溶液に使用される酸の種類は塩酸、硫酸などの鉱酸あるいは酢酸などの低級カルボン酸でよいが、塩酸が最も便利であり、濃度は0.1～2.0規定が最も望ましい。高濃度の酸水溶液を用いると目的物が析出したり分解したりする不都合を伴う。

$\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルは強い甘味を有するのに対して、 $\beta$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルは弱い苦味を有する。従つて、前者はできるだけ多く生成し、後者はできるだけ少く生成することが望ましく、又、前者から後者をできるだけ除去する必要がある。

本発明方法によれば、 $\alpha$ -L-アスパルチル-

- 8 -

簡単に操作が容易であるという大きな特徴を有し、且つ良好な収率をもつて、原料L-アスパラギン酸から目的物たる $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルが製造されるので、従来法に比較して、製造設備の縮少、製造費用の低減が達成される工業的にすぐれた $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルの新製造法である。

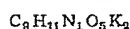
次に、本発明に用いられる原料の例としてN-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩の製法の例を参考例に示す。

L-アスパラギン酸の比旋光度に一致した。

# 参考例 1

L-アスパラギン酸 13.3 g に、メタノール 4.0 l、水酸化カリウム 11.8 g およびアセチルアセトン 11.0 g を加え室温で一晩攪拌して透明な溶液を得た。この溶液を 2~3 倍に減圧濃縮後、アセトン 2.0 l を室温で攪拌しながら徐々に加えた。そのまま 5 時間放置後、析出した結晶を濾過により分離した。デシケーターの中で減圧乾燥することにより、N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩 23.5 g を得た。

元素分析値例：C=37.01, H=3.79, N=4.85



としての計算値：C=37.10, H=3.81, N=4.81

また、この結晶 8.775 g を 1 規定塩酸 80 ml に溶解し、減圧濃縮を行って得られた残渣を 2 規定塩酸に全体が 50 ml となるように溶解した。この溶液の旋光度を測定し、また溶液中の L-アスパラギン酸の比旋光度を求めたところ

$[\alpha]_D^{20} + 26.3$  であつた。この値は純粋な

-11-

# 実施例 1

N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩 29.2 g に酢酸エチル 2.0 l、酢酸 160 ml を加え、室温下 30 分間攪拌した後 5℃ に冷却し、三塩化リン 43.7 ml を添加し、5 時間攪拌した。

この反応液を、L-フェニルアラニンメチルエステル 200 g を含み、40℃ に加温された酢酸エチル溶液に加え、30 分間攪拌した。

その後、1 規定塩酸 1.0 l を加え 15 分間攪拌し静置後水層を分離した。水層はトルエン約 500 ml で振盪洗浄した。

得られた水層を 5℃ に冷却し、濃塩酸 150 ml を加え一夜放置した。析出した針状結晶を濾取し、デシケーター中で減圧乾燥した。結晶重量は 233 g であつた。

この結晶に水約 3.0 l を加え 60℃ に加温し、攪拌下に 10% 炭酸ナトリウム水溶液を徐々に加え pH 4.6 に調整し、そのまま 5℃ に冷却し、5 時間放置した。析出した針状結晶を濾取し、デシ

-13-

# 参考例 2

L-アスパラギン酸 10.1 g にアセチルアセトン 1.5 l、及びトリエチルアミン 23.2 ml を加え、室温下一夜攪拌すると透明な溶液が得られた。

この反応液に水酸化カリウム 85.1 g を溶解したメタノール溶液を室温攪拌下に加えた。1 時間後に析出した結晶を濾取し、デシケーター中で減圧乾燥し、N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩 24.1 g を得た。

-12-

ケーター中で減圧乾燥した。結晶重量は 17.3 g で強い甘味を有した。

この結晶の一部を、アミノ酸自動分析計（カラム及び充填剤、9φ×100mm、日立 2611 樹脂または 9φ×550mm、日立 2613 樹脂；溶離液 PH 4.3 クエン酸緩衝液；温度 55℃）で分析したところ、α-L-アスパラチルフエニルアラニンメチルエステルのみで、それ以外の物質は検出されなかつた。

また、この結晶の比旋光度を測定したところ  $[\alpha]_D^{20} + 33.7$  (C=1, 酢酸) であつた。

-14-

## 実施例 2

N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩 5.83 g に酢酸エチル 50 ml、酢酸 2.3 ml を加え攪拌し、0~5℃ に冷却し、三塩化リン 0.87 ml を添加し、一夜攪拌した。

この反応液を L-フェニルアラニンメチルエステル 4 g を含み、35℃ に加温された酢酸エチル溶液 80 ml に加え 30 分間攪拌した。その後、0.5 規定塩酸 200 ml を加え 15 分間攪拌し、静置後水層を分離した。更に、有機層に 0.5 規定塩酸 200 ml を加えて 15 分間攪拌し、同様に静置後、水層を分離した。前回の水層と合わせ混合した後、実施例 1 と同様なアミノ酸自動分析計で、L-アスパルチルフエニルアラニンメチルエステルを定量したところ、α 体が 7.2%、β 体が 2.3% であった。

-15-

が析出してくるので、これを濾過によつて除去し、N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸の酢酸溶液を得た。この溶液を減圧下で 5~6 倍濃縮した後、トルエンを 10 ml 加え 0~5℃ に冷却攪拌し、無水酢酸 2.1 ml を添加し、24 時間反応させた。これに 5 g/dl の L-フェニルアラニンメチルエステルトルエン液 80 ml を室温下に加えた。

以下実施例 2 と同様に塩酸水溶液で同様操作を行つた後、L-アスパルチルフエニルアラニンメチルエステルを定量したところ α 体 7.1%、β 体 2.6% であった。

特許出願人 味の素株式会社

## 実施例 3

実施例 2 において三塩化リンの替わりに無水酢酸を 2.1 ml 用いる以外はすべて同様に行つた。L-アスパルチルフエニルアラニンメチルエステルを同様に定量したところ、α 体 6.9%、β 体 2.4% であった。

## 実施例 4

実施例 2 において、三塩化リンの替わりに塩化チオニルを 1.59 ml 用い、反応温度は -15℃ で行う以外は、すべて同様に行つた。L-アスパルチルフエニルアラニンメチルエステルを同様に定量したところ α 体 6.8%、β 体 2.8% であった。

## 実施例 5

N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩 5.83 g に酢酸 50 ml を加えて溶解し、塩化水素を通ずると KCl

-16-

## 特許法第17条の2による補正の掲載

昭和 44 年特許願第 100962 号(特開昭  
44-20479 号 昭和 44 年 4 月 11 日  
発行公開特許公報 44-20479 号掲載)につ  
いては特許法第17条の2による補正があったので  
下記の通り掲載する。

手 続 補 正 書

昭和 55 年 5 月 20 日

特許庁長官 川 原 能 雄 殿

1. 事件の表示 特願昭 53-108962
2. 発明の名称  $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニ  
ン低級アルキルエステルの製造法
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
住 所 東京都中央区京橋一丁目5番8号  
名 称 (006) 味の素株式会社  
代表者 取締役社長 渡 辺 文 蔵
4. 補正命令の日付  
出願審査の請求と同時にを行う自発補正
5. 補正により増加する発明の数 な し
6. 補正の対象 明 細 書
7. 補正の内容 別紙のとおり



| Int. Cl.             | 識別<br>記号 | 庁内整理番号  |
|----------------------|----------|---------|
| C07C103/42<br>102/04 | 103      | 7770 4H |

願  
(特願昭 53-108962 全文補正明細書)

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

$\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニ  
ン低級アルキルエステルの製造法

## 2. 特許請求の範囲

- (1) N-(1-メチル-2-低級脂肪族アシル  
ビニル又は1-メチル-2-低級アルコキシ  
カルボニルビニル)-L-アスパラギン酸を  
有機溶媒中で酸の存在下に脱水剤で処理した  
後、処理液に、L-フェニルアラニン低級アル  
キルエステルを反応せしめ、次いで1-メ  
チル-2-低級脂肪族アシルビニル基又は1  
-メチル-2-低級アルコキシカルボニルビ  
ニル基を脱離せしめることを特徴とする $\alpha$ -  
L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低  
級アルキルエステルの製造法。

- (2) N-(1-メチル-2-低級脂肪族アシル  
ビニル又は1-メチル-2-低級アルコキシ  
カルボニルビニル)-L-アスパラギン酸が  
アルカリ金属塩の状態で存在している特許請  
求の範囲第1項記載の方法。

## 3. 発明の詳細な説明

$\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニ  
ン低級アルキルエステルは強い蔗糖様の甘味を  
有するすぐれた新甘味剤である。

従来、この化合物の合成法として幾通りがの  
方法が提案されている。例えば、L-アスパラ  
ギン酸のアミノ基および $\beta$ -カルボキシル基を  
保護した上で、 $\alpha$ -カルボキシル基を反応性の  
高いエステルに変換し、これとL-フェニルアラ  
ニンメチルエステルを縮合させ、次いで、保  
護基を脱離させる方法がある。(オランダ特許  
出願公開第6800870号)。この方法は工  
程が長く、副原料が多いので工業的に不利であ  
る。また、L-アスパラギン酸のアミノ基をカ

ルポベンゾキシ基で保護した上、脱水してN-カルポベンゾキシ-L-アスパラギン酸無水物に変換し、これにL-フェニルアラニンメチルエステルを縮合させ、次いで保護基を脱離させる方法がある。この方法には、保護基が高価であることや保護基の脱離に危険を伴う還元反応が適用されるなどの工業的な欠点を有する。或はまた、L-アスパラギン酸をL-アスパラギン酸無水物の塩酸塩に変換し、これにL-フェニルアラニンメチルエステルを縮合させる方法がある。この方法には、縮合工程における副生物を除去するための煩雑な工程を必要とする工業的な欠点がある。

本発明は上記の如き従来の方法がそれぞれもっている欠点を除去した工業的に有利な新合成法である。

従来、アミノ酸とアセチルアセトンとをアルカリ存在下で反応せしめて、N-(1-メチル-2-アセチルビニル)アミノ酸もしくはそのアルカリ金属塩を合成する方法は公知(German Pat, 1143516)であるが、L-アスパラギン酸が

- 3 -

メチル-2-メトキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸、N-(1-メチル-2-エトキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸、N-(1-メチル-2-プロポキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸、N-(1-メチル-2-ブトキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸の如きものである。このような化合物はそのままの形で用いてもよく、アルカリ金属塩などの塩の形で用いてもよい。

このようなN-置換-L-アスパラギン酸を合成するには、メタノール、エタノールなどの低級アルコールにL-アスパラギン酸を、それと当量以上のアセチルアセトン、アセト酢酸メチル、アセト酢酸エチルなどのジケトン及び苛性ソーダ、苛性カリなどのアルカリとともに溶解し、この溶液を濃縮するか、またはアセトンのごとき溶解性を低下せしめる溶媒を加えることにより析出する該N-置換-L-アスパラギン酸アルカリ金属塩を分離することによつて達せられる。ここで用いるアルカリとして、トリエチルアミン、トリエタノ

ールN-(1-メチル-2-低級脂肪族アシルビニル又は1-メチル-2-低級アルコキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸もしくはそのアルカリ金属塩を得た例は未だ文献上の記載に見当たらない。本発明者らは、上記方法を参考にしてL-アスパラギン酸からこれらのN-置換-L-アスパラギン酸もしくはアルカリ金属塩を取得できることを見出し、更にこれらの化合物を有機溶媒中で脱水剤で処理し、その後、L-フェニルアラニン低級アルキルエステルを反応させ、次いで反応物を酸で処理すると、α-L-アスバルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルが簡単に且つ好収率をもつて合成されることを発見し、本発明を完成するに至つた。

N-(1-メチル-2-低級脂肪族アシルビニル又は1-メチル-2-低級アルコキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸とは、例えばN-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸、N-(1-メチル-2-プロピオニルビニル)-L-アスパラギン酸、N-(1-

- 4 -

ールアミンなどの有機アミンを用いてもN-置換-L-アスパラギン酸を合成出来る。

脱水剤として用いられる化合物は、無水酢酸の如き低級脂肪酸無水物、アセチルクロリドの如き低級脂肪酸ハロゲン化物、三塩化リンの如き燐ハロゲン化物、オキシ塩化リンの如きリン酸素酸ハロゲン化物、チオニルクロリド、スルホン酸クロリドの如き硫黄酸素酸ハロゲン化物、あるいは、クロルギ酸エチルの如きハロギ酸エステルなどである。

脱水剤の使用量は、N-(1-メチル-2-低級脂肪族アシルビニル又は1-メチル-2-低級アルコキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸のカルボキシル残基の半分を、酸無水物または酸ハロゲン化物に変換できる量があればよい。例えば、低級脂肪酸無水物、低級脂肪酸ハロゲン化物、硫黄ハロゲン化物、ハロギ酸エステルなどは当該N-置換-L-アスパラギン酸に対して0.5~3.0倍モルで、好ましくは0.8~2.0倍モルがよく、また燐ハロゲン化物では、ハロゲンの数で除したモル数の0.5~3.0倍モルで、好まし

くは 0.8 ~ 2.0 倍モルがよい。大過剰に使用しても目的物は合成されるが、副生物が多くなり、望ましくない。

脱水剤処理を行う時に使用する有機溶媒は酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、エチレンジクロリドなどの塩素化炭化水素類の如く、脱水剤と反応しないものであればよい。脱水剤処理温度は -30℃ ~ 20℃ 位で、5℃ を越えるとラセミ化反応が起こるので光学活性を保持させるためには、特に -25℃ ~ 5℃ が望ましい。-30℃ 以下では反応速度が低下し、また 20℃ 以上では副反応が起こり易い。脱水剤処理時間は、温度が高い場合は短かく、低い場合は長くなるが、-25℃ ~ 5℃ で行い場合、5 ~ 25 時間で充分である。

ギ酸、酢酸などの低級カルボン酸類、塩化水素、硫酸などの鉱酸類が、N-(1-メチル-2-低級脂肪族アシルビニル)又は1-メチル-2-低級アルコキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸 1 モル当り 10 モル以下、好適には 1 ~ 5 モル

- 7 -

以上 2 倍モル以下が適当である。

L-フェニルアラニン低級アルキルエステルと反応液を水、または酸を含む水溶液に接触させると、生成した  $\alpha$  および  $\beta$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルは水溶液に移行し、有機溶媒反応液から分離される。酸を含む水溶液に使用される酸の種類は塩酸、硫酸などの鉱酸あるいは酢酸などの低級カルボン酸でよいが、塩酸が最も便利であり、濃度は 0.1 ~ 2.0 規定が最も望ましい。高濃度の酸水溶液を用いると目的物が析出したり分解したりする不都合を伴う。

$\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルは強い甘味を有するのに対して、 $\beta$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルは弱い苦味を有する。従つて、前者はできるだけ多く生成し、後者はできるだけ少く生成することが望ましく、又、前者から後者をできるだけ除去する必要がある。

本発明方法によれば、 $\alpha$ -L-アスパルチル-

- 9 -

ルの割合で有機溶媒に混在するときは、好結果をもたらす。即ち、脱水剤処理の効率が向上し、着色などの副反応も阻止される。更に後述の如く、脱水剤処理液に L-フェニルアラニン低級アルキルエステルを反応せしめ、次いで、酸と接触せしめるとき、目的物たる  $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルの生成率が大きく向上する。

脱水剤処理液に L-フェニルアラニン低級アルキルエステルを反応させるには、L-フェニルアラニン低級アルキルエステルを脱水剤処理に使用されるような溶媒に溶解した溶液を加えることによつて行われる。反応温度は 50℃ 以下でよい。50℃ を越えると副反応が起こる。室温 (20°) 付近が適当である。反応時間は反応速度が大きいので、0.5 ~ 2 時間行えば充分である。L-フェニルアラニン低級アルキルエステルの量は、使用した N-(1-メチル-2-低級脂肪族アシルビニル)又は1-メチル-2-低級アルコキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸の 0.5 倍モル

- 8 -

L-フェニルアラニン低級アルキルエステルが  $\beta$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルよりも優先的に合成され、工業技術的に大きな価値がある。

$\alpha$ -および  $\beta$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステルの相互分離は再結晶のような公知の方法によつて行われる。L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの場合、反応液と接触された水溶液に直接濃塩酸を加えると、 $\alpha$  体の塩酸塩 2 水和物の結晶が析出するので、この結晶を分離すればよい。また、この水溶液を濃縮して、 $\alpha$  体と  $\beta$  体の混合物として分離したときはこの混合物を適当濃度の酸に溶解すると、 $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 2 水和物の結晶が優先的に析出し、これを分離することにより、効率的に目的を達することができる。少量の  $\alpha$ -又は  $\beta$ -D-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルが含まれている場合にも、上記の晶析法によつて、これら副生物を同様に除くこと

- 10 -

3

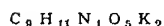


ができる。α-ラーアスパルチル-ラーフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 2 水和物は、このままでも甘味剤として、いろいろ利用することができる。更に、α-ラーアスパルチル-ラーフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 2 水和物を単に適當濃度に水に溶解し、アルカリによつて pH 調節を行えば、α-ラーアスパルチル-ラーフェニルアラニンメチルエステルが容易に晶析し、これを分離することによつて、目的物<sup>1</sup>の収率良く且つ高純度で取得できる。

以上明らかにしたように、本発明方法は工程が簡単に操作が容易であるという大きな特徴を有し、且つ良好な収率をもつて、原料 L-アスパラギン酸から目的物たる α-ラーアスパルチル-ラーフェニルアラニン低級アルキルエステルが製造されるので、従来法に比較して、製造設備の縮少、製造費用の低減が達成される工業的にすぐれた α-ラーアスパルチル-ラーフェニルアラニン低級アルキルエステルの新製造法である。

次に、本発明に用いられる原料の例として N-

- 1 1 -



としての計算値：C=37.10, H=3.81, N=4.81

また、この結晶 8.775 g を 1 規定塩酸 80 ml に溶解し、減圧濃縮を行つて得られた残渣を 2 規定塩酸に全体が 50 ml となるように溶解した。この溶液の旋光度を測定し、また溶液中の L-アスパラギン酸の比旋光度を求めたところ

(α)<sub>D</sub><sup>20</sup> + 26.3 であつた。この値は純粋な L-アスパラギン酸の比旋光度に一致した。

#### 参考例 2

L-アスパラギン酸 10.1 g にアセチルアセトン 1.5 g、及びトリエチルアミン 23.2 ml を加え、室温下一夜攪拌すると透明な溶液が得られた。

この反応液に水酸化カリウム 85.1 g を溶解したメタノール溶液 300 ml を室温攪拌下に加えた。1 時間後に析出した結晶を濾取し、デシケーター中で減圧乾燥し、N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩 24.1 g を得た。

- 1 3 -

(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩、またはこのジナトリウム塩、N-(1-メチル-2-エトキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸ジナトリウム塩、及び N-(1-メチル-2-n-ブトキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩の製法の例を参考例に示す。

#### 参考例 1

L-アスパラギン酸 13.3 g に、メタノール 4.0 g、水酸化カリウム 11.8 g およびアセチルアセトン 11.0 g を加え室温で一晩攪拌して透明な溶液を得た。この溶液を 2~3 倍に減圧濃縮後、アセトン 2.0 g を室温で攪拌しながら徐々に加えた。そのまま 5 時間放置後、析出した結晶を濾過により分離した。デシケーターの中で減圧乾燥することにより、N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩 23.5 g を得た。

元素分析値(%)：C=37.01, H=3.79, N=4.85

- 1 2 -

#### 参考例 3

L-アスパラギン酸 13.3 g にメタノール 1.3 g、水酸化ナトリウム 8.4 g、アセチルアセトン 15.0 g を加え攪拌した。この混合物を攪拌下に 2 時間加熱還流した。

この反応液を約 2 倍濃縮し、室温下一夜放置した。析出した結晶を濾取し、デシケーター中で減圧乾燥し、N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジナトリウム塩 19.4 g を得た。

因みに、このようにして得た化合物 51.8 g に、酢酸エチル 500 ml と酢酸 22.6 ml を加え、-6℃でかきまぜ、三塩化リン 9 ml を添加し 6 時間反応させた。この反応液の 45 ml を、光学活性体保持の確認のために分離した。残りの反応混合物に -10℃に冷却されたアセトン約 1 g を加え、1 時間放置後濾過した。この濾液を 3~10 mmHg の減圧下に濃縮し、その残留物に -10℃に冷却されたエチルエーテルを加え、生成した油状物質をデカンテーションにより分離した。この油状物

- 1 4 -

質を再び-10℃に冷却されたアセトン約300 ml中に溶解し、不溶物を除いたのち、10 mmHgの減圧下で濃縮し、その残留物に-10℃に冷却されたエチルエーテルを少しずつ添加して油状物質を分離させ、これをデカンテーションで分取し、さらに-5℃以下に保ちつつ減圧蒸留で溶媒を完全に除去したところ、純粋な油状物質12.1 gを得た。

このものの赤外線吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、紫外線吸収スペクトルは、いずれも、このものがN-(1-メチル-2-アセチルビニル)-アスパラギン酸無水物であることを示した。また、元素分析値は次のとおりであつた。

元素分析値 (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>として)

|        | C     | H    | N    |
|--------|-------|------|------|
| 計算値(%) | 54.82 | 5.62 | 7.10 |
| 実測値(%) | 54.31 | 5.51 | 7.03 |

前述で分離した反応液45 mlを-10℃のメタノール25 mlに加えて、この温度で5時間処理していつたんメチルエステルとした。これは副生物

- 15 -

の生成なしに無水物開環を行うためである。次いでこれを濃縮乾燥し、残留物に2 N水酸化ナトリウム60 mlを加え、室温下で2時間放置したのち、2 N塩酸60 mlを加えて濃縮乾燥し、更に2 N塩酸を加えて全量100 mlとした。

この水溶液中のアスパラギン酸をアミノ酸自動分析計(カラム: 9φ×100 mm日立2611樹脂、溶離液: pH 4.3クエン酸緩衝液、温度: 55℃)で定量したところ、1.96 g/dlの濃度であり、他のピークは検出されなかつた。

この水溶液の旋光度を測定し、アスパラギン酸の比旋光度として求めると $[\alpha]_D^{20} = +24.8^\circ$ であつた。

この比旋光度は、L-アスパラギン酸の比旋光度と完全に一致する。

これらの分析結果より、上記の油状物質は、光学的に純粋なL-N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-アスパラギン酸無水物であり、本発明の製造法においてこのものが中間体として生成することが確認された。

- 16 -

#### 参考例 4

L-アスパラギン酸13.3 gにアセト酢酸エチル260 g、トリエチルアミン250 ml、メタノール1.0 lを加え、室温下に一夜攪拌すると透明な溶液が得られた。この溶液を0℃に冷却し、水酸化ナトリウム84 gを攪拌下に加えて溶解させた。

この反応液にアセトン2.0 lをゆつくり加えた。析出した結晶を濾取し、デシケーター中で減圧乾燥し、N-(1-メチル-2-エトキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸ジナトリウム塩27.4 gを得た。

元素分析値(%) : C=41.21, H=4.48, N=4.90

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub>Na<sub>2</sub>としての

計 算 値 : C=41.53, H=4.53, N=4.84

また、この結晶8.71 gを1規定塩酸80 mlに溶解し、減圧濃縮を行つて得られた残渣を2規定塩酸に50 mlとなるように溶解した。この溶液中のL-アスパラギン酸の比旋光度を求めたところ、 $[\alpha]_D^{20} = +26.40$ であつた。この値は、純粋なL-アスパラギン酸の比旋光度に一致した。<sup>22</sup>

- 17 -

#### 参考例 5

L-アスパラギン酸13.3 gにメタノール100 ml、トリエチルアミン30.6 ml、アセト酢酸-n-ブチル19 mlを加え、室温下に一夜攪拌すると透明な溶液が得られた。この溶液を0℃に冷却し、水酸化カリウム12.4 gを加えた。続いてアセトン1.5 lを加え10℃で2時間攪拌する。

析出した結晶を濾取し、デシケーター中で減圧乾燥し、N-(1-メチル-2-n-ブトキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩26.6 gを得た。

#### 実施例 1

N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩29.2 gに酢酸エチル2.0 l、酢酸160 mlを加え、-6℃に冷却し30分間攪拌した。三塩化磷43.7 mlを添加し、-6℃で10時間攪拌した。

この反応液に、L-フェニルアラニンメチルエステル200 gを含み、40℃に加温された酢酸

- 18 -

5

エチル溶液 4 ℓ を加え、30 分間攪拌した。

その後、1 規定塩酸 1.0 ℓ を加え 1 時間攪拌し、静置後水層を分離した。水層の一部を分析に使用するために分離した。残りの水層はトルエン約 500 ml で振盪洗浄した。

洗浄した水層を 5℃ に冷却し、濃塩酸 150 ml を加え一夜放置した。析出した針状結晶 ( $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 2 水和物) を濾取し、デシケーター中で減圧乾燥した。

この結晶に水約 1 ℓ を加え、その溶液に 10% 炭酸ナトリウム水溶液を加え pH 3.0 に調整し、60℃ に加温し、攪拌下に 10% 炭酸ナトリウム水溶液を徐々に加え pH 4.6 に調整し、そのまま 5℃ に冷却し、5 時間放置した。析出した針状結晶 ( $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル 1/2 水和物) を濾取し、デシケーター中で減圧乾燥した。結晶重量は 120 g で強い甘味を有した。

この結晶の一部を、アミノ酸自動分析計 ( $\alpha$ -

- 19 -

## 実施例 2

N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジナトリウム塩 260 g に酢酸エチル 500 ml、酢酸 225 ml を加え攪拌し、-20℃ に冷却し、無水酢酸 125 ml を添加し、一夜攪拌した。

この反応液を以下実施例 1 と同様に処理した。 $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの結晶が 134 g 得られた。この結晶の比旋光度 ( $\alpha$ )<sub>D</sub> = +3.36° (C=1, 酢酸) であった。

一部分離された水層から、L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルを定量したところ、N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジナトリウム塩を基準として  $\alpha$  体が 61%、 $\beta$  体が 37% であった。

## 実施例 3

N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジナトリウム塩に酢酸エチル

- 21 -

L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル分析用；カラム及び充填剤、9 $\phi$ ×100 mm、日立 2611 樹脂； $\beta$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル及び他の副生物分析用；9 $\phi$ ×550 mm、日立 2613 樹脂；溶離液 pH 4.3 クエン酸緩衝液；温度 55℃) で分析したところ、 $\alpha$ -L-アスパラチルフェニルアラニンメチルエステルのみで、それ以外の物質は検出されなかった。

また、この結晶の比旋光度を測定したところ、( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = 33.7 (C=1, 酢酸) であった。

一部分離された水層は、L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの分析に用いられ、同じアミノ酸自動分析計で定量したところ N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩を基準として  $\alpha$ -体が 55%、 $\beta$  体が 40% であった。

- 20 -

50 ml を加え攪拌し、-6℃ に冷却した。続いて 0.87 ml の三塩化リンを加え、蟻酸 15 ml をゆつくり添加し、攪拌を 10 時間行つた。

この反応液に L-フェニルアラニンメチルエステル 4 g を含み、35℃ に加温された酢酸エチル溶液 80 ml を加え 30 分間攪拌した。その後、0.5 規定塩酸 200 ml を加え 15 分間攪拌し、静置後水層を分離した。更に、有機層に 0.5 規定塩酸 200 ml を加えて 15 分間攪拌し、同様に静置後、水層を分離した。前回の水層と合わせ混合した後、実施例 1 と同様なアミノ酸自動分析計で、L-アスパルチルフェニルアラニンメチルエステルを定量したところ、L-N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-アスパラギン酸ジナトリウム塩を基準として  $\alpha$  体が 54%、 $\beta$  体が 40% であった。

## 比較例

実施例 3 において、蟻酸を添加しない以外は、すべて同様に行つた。L-アスパルチル-L-フェ

- 22 -

エニルアラニンメチルエステルを同様に定量したところ、 $\alpha$ 体は18%、 $\beta$ 体は10%であつた。

#### 実施例 4

実施例 3 において、蟻酸の替わりに塩化水素 1.83g を用いる以外はすべて同様に行つた。

L-アスパルチル-L-フェニルアラニンを同様に定量したところ、 $\alpha$ 体は43%、 $\beta$ 体は42%であつた。

#### 実施例 5

実施例 3 において、三塩化磷の替わりに塩化チオニルを 1.59ml を用い、反応温度は $-15^{\circ}\text{C}$ で行う以外は、すべて同様に行つた。L-アスパルチルフェニルアラニンメチルエステルを同様に定量したところ、 $\alpha$ 体は46%、 $\beta$ 体は38%であつた。

#### 実施例 6

N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L

-23-

この反応液に L-フェニルアラニンメチルエステル 4g を含み、 $35^{\circ}\text{C}$ に加温された酢酸エチル溶液 80ml を加え、1時間攪拌した。

以下実施例 3 と同様の処理を行つた。L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルを定量したところ、 $\alpha$ 体は54%、 $\beta$ 体は39%であつた。

#### 実施例 8

N-(1-メチル-2-n-ブトキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸ジカリウム塩 6.98g に酢酸エチル 50ml、酢酸 2.6ml 加え $-6^{\circ}\text{C}$ で30分攪拌した。その後、0.88ml の三塩化磷を加え同一温度で10時間行つた。

以下実施例 3 と同様に行つた。L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルを同様に定量したところ、 $\alpha$ 体は56%、 $\beta$ 体は39%であつた。

特許出願人 味の素株式会社

-25-

-アスパラギン酸ジカリウム塩 5.83g に酢酸 50ml を加えて溶解し、塩化水素を通ずると KCl が析出してくるので、これを濾過によつて除去し、N-(1-メチル-2-アセチルビニル)-L-アスパラギン酸の酢酸溶液を得た。この溶液を減圧下で5~6倍濃縮した後、トルエンを10ml 加え $-20^{\circ}\text{C}$ に冷却攪拌し、無水酢酸 2.5ml を添加し、24時間反応させた。これに 5g/dl の L-フェニルアラニンメチルエステルトルエン液 80ml を室温下に加えた。

以下実施例 3 と同様に行つた。L-アスパルチルフェニルアラニンメチルエステルを定量したところ $\alpha$ 体48%、 $\beta$ 体29%であつた。

#### 実施例 7

N-(1-メチル-2-エトキシカルボニルビニル)-L-アスパラギン酸ジナトリウム塩 5.78g に酢酸エチル 50ml、酢酸 3.2ml を加え $-8^{\circ}\text{C}$ に冷却し攪拌した。その後、0.87ml の三塩化磷を加え同一温度で10時間攪拌を行つた。

-24-

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 55-035059

(43)Date of publication of application : 11.03.1980

(51)Int.Cl.

C07C103/52

C07C102/04

(21)Application number : 53-108962

(71)Applicant : AJINOMOTO CO INC

(22)Date of filing : 05.09.1978

(72)Inventor : TAKAHASHI SATOJI

TOI KOUJI

## (54) PREPARATION OF LOWER ALKYL ESTER OF ALPHA-L-ASPARTYL-L-PHENYLALANINE

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the title compound useful as a sweetening agent, in short steps in high yield, by reacting a specific N-substituted-L-aspartic acid, treated with a dehydrating agent, with a lower alkyl ester of L-phenylalanine, and by treating the reaction product with an acid.

CONSTITUTION: An N(1-methyl-2-lower aliphatic acylvinyl or 1-methyl-2-lower alkoxycarbonyl vinyl)-L-aspartic acid or its alkali metal salt is treated with a dehydrating agent, e.g. acetic anhydride. The reaction mixture is then reacted with a lower alkyl ester of L-phenylalanine, and brought into contact with an aqueous solution containing an acid to make the lower alkyl ester of  $\alpha$ , $\beta$ -L-aspartyl-L-phenylalanine migrate to the aqueous solution. The  $\beta$ -isomer having no sweetness is separated and removed to give the objective  $\alpha$ -isomer.